

# ИНФОРМАЦИЯ УП «ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗ И ИСПЫТАНИЙ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ»

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

### АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

*Риск развития экстрапирамидных нарушений и/или абстинентного синдрома у новорожденных, матери которых принимали вышеуказанные лекарственные средства в течение третьего триместра беременности*

Антипсихотические лекарственные средства используют для лечения симптомов психиатрических заболеваний, таких как шизофрения и биполярные нарушения.

*FDA* проинформировало специалистов о внесении дополнений в раздел «Беременность» инструкции по медицинскому применению антипсихотических лекарственных средств (для всего класса). Новые данные содержат информацию о потенциальном риске развития экстрапирамидных нарушений и/или синдрома отмены у новорожденных, матери которых принимали вышеуказанные лекарственные средства в течение третьего триместра беременности.

Данные изменения основаны на информации, полученной из базы данных побочных реакций *FDA*. С 29 октября 2008 года было получено 69 сообщений о развитии экстрапирамидных нарушений и/или синдрома отмены у новорожденных. В сообщениях были описаны симптомы, которые включали: возбуждение, повышенный или пониженный тонус, тремор, сонливость, нарушения дыхания и трудности при кормлении. Уровень содержания лекарственного средства в крови не определялся, что не давало возможности оценить, являлись ли вышеуказанные нарушения результатом токсичности антипсихотического лекарственного средства или результатом синдрома отмены. Симптомы экстрапирамидных нарушений и/или синдрома отмены у новорожденных развивались в течение первого месяца жизни. Степень тяжести симптомов варьировала: у некоторых новорожденных симптомы исчезали в течение нескольких часов или дней без специального лечения, а другим требовалась интенсивная терапия и более длительная госпитализация. Для лечения абстинентного синдрома у ново-

рожденных применяли фенobarбитал и бензодиазепины.

В большинстве случаев были дополнительные факторы риска развития синдрома отмены, такие как недоношенность, врожденные пороки развития, акушерские и перинатальные осложнения (плацентарная недостаточность и преэклампсия), включая сопутствующее применение других лекарственных средств (антидепрессанты, бензодиазепины, небензодиазепиновые снотворные средства, опиоиды). Однако несколько случаев показали, что применение только антипсихотических лекарственных средств беременной женщиной привело к развитию экстрапирамидных нарушений и/или синдрома отмены у новорожденного.

Специалисты здравоохранения должны быть проинформированы о последствиях применения антипсихотических лекарственных средств во время беременности. Пациенткам не следует прекращать приём этих средств, если они забеременели, не посоветовавшись с врачом, так как резкое прекращение приёма антипсихотических лекарственных средств может вызвать серьезные осложнения лечения основного заболевания.

#### Дополнительная информация для пациентов:

- сообщите своему врачу, если Вы планируете беременность или беременны, когда принимаете антипсихотические лекарственные средства;

- не посоветовавшись с врачом, не прекращайте принимать данные лекарственные средства, если Вы забеременели. Резкое прекращение приёма может привести к серьезным осложнениям лечения;

- поговорите со своим врачом, если у Вас есть беспокойство по поводу любого лечения, которое Вы получаете во время беременности.

**Дополнительная информация для врачей:**

- необходимо знать, что антипсихотические лекарственные средства проникают через плаценту;
- если беременная женщина в третьем триместре принимала антипсихотики, повышается риск развития экстрапирамидных нарушений и/или синдрома отмены у новорожденных;
- необходимо оценить соотношение риск/польза применения антипсихотических лекарственных средств во время беременности;
- при развитии экстрапирамидных нарушений и/или абстинентного синдрома необходим мониторинг новорожденных. У некоторых новорожденных симптомы исчезают в течение нескольких часов или дней без специального лечения, а другим может потребоваться более длительная госпитализация.

**В инструкцию по медицинскому применению вносится следующая информация:**

**Раздел «Беременность»**

- Если беременная женщина в третьем триместре принимала антипсихотические лекарственные средства, повышается риск развития экстрапирамидных нарушений и/или синдрома отмены у новорожденных. Симптомы экстрапирамидных нарушений и синдрома отмены у новорожденных включали: возбуждение, повышение или снижение мышечного тонуса, тремор, сонливость, тяжёлые нарушения дыхания, а также трудности при кормлении. У некоторых новорожденных симптомы исчезали в течение нескольких часов или дней и не требовали специального лечения, другим новорожденным требовалась интенсивная терапия и более длительное пребывание в стационаре.
- Применение антипсихотических лекарственных средств во время беременности следует проводить, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. FDA drug safety communication: antipsychotic drug labels updated on use during pregnancy and risk of abnormal muscle movements and withdrawal symptoms in newborn / Safety announcement 22.02.2011. - The way

of access: [www.fda.gov](http://www.fda.gov).

2. FDA Safety Antipsychotic drug: class labeling change – treatment during pregnancy and potential risk to newborns 22.02.2011. - The way of access: [www.fda.gov](http://www.fda.gov).

3. FDA Safety Risk of EPS and withdrawal syndrome in neonates. December 2010 Label Changes for Antipsychotic. - The way of access: [www.fda.gov](http://www.fda.gov).

**ТРАМАДОЛ**

Трамадол – анальгетик с выраженным центральным действием, относится к группе частичных агонистов опиоидных рецепторов. Обладает выраженной анальгезирующей активностью, даёт быстрый и длительный эффект.

Пересмотр профиля безопасности был инициирован Итальянским регуляторным медицинским агентством. Европейская рабочая группа по фармаконадзору (*PhVWP*) рассмотрела безопасность применения трамадола в отношении режима дозирования у пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной или печеночной недостаточностью, а также риска развития судорог, серотонинового синдрома, суицидального мышления и поведения.

В ходе анализа были оценены данные клинических и фармакокинетических исследований, периодические отчеты по безопасности (ПОБ), спонтанные сообщения, данные медицинской литературы.

**Режим дозирования для пациентов старше 75 лет**

Клинические испытания, в которые были включены пациенты пожилого возраста, не выявили значительного повышения частоты развития побочных реакций в данной группе по сравнению с пациентами других возрастных групп. Кроме того, полученные данные свидетельствовали, что суточная доза, необходимая для оптимального облегчения боли при минимальном количестве побочных реакций, схожа для разных возрастных групп.

В результате исследований не было продемонстрировано влияния возраста на фармакокинетику трамадола у пациентов моложе 75 лет. Однако было отмечено, что у пациентов старше 75 лет период полувыведения трамадола увеличивается приблизительно на 15%, площадь под кривой (*AUC* - фармакокинетический параметр,

характеризующий суммарную концентрацию лекарственного средства в плазме крови в течение всего времени наблюдения) - приблизительно на 50% с одновременной высокой межиндивидуальной вариабельностью. Отмечено, что среднее значение максимальной концентрации в плазме крови в данной возрастной группе на 30% выше, чем у пациентов младше 75 лет, что может проявляться симптомами передозировки у некоторых пациентов.

Однако, проанализировав полученные данные, *PhVWP* пришла к выводу, что рекомендации по снижению общей дозы у пациентов старше 75 лет не обоснованы. В частности, считается, что не было получено научного обоснования для снижения максимальной суточной дозы до 300 мг, как это рекомендовано в инструкциях по медицинскому применению трамадола в США.

Вместе с тем, учитывая тот факт, что период полувыведения трамадола может быть увеличен у пациентов старше 75 лет, *PhVWP* рекомендует на территории Европейского Союза в инструкцию по медицинскому применению трамадол-содержащих лекарственных средств включить рекомендации, что в случае необходимости интервал между приёмами лекарственного средства должен быть удлинен, исходя из потребностей в обезболивании у пациента. Полученные данные не позволили дать более точные рекомендации в отношении удлинения интервала между приёмом трамадола.

В целом *PhVWP* считает, что снижение максимальной суточной дозы или установление большего интервала дозирования на постоянной основе могут привести к недостаточной концентрации препарата для достижения оптимального терапевтического ответа у некоторых пациентов старше 75 лет.

#### Расчёт дозы трамадола у пациента с почечной или печёночной недостаточностью

В ходе проведения клинических испытаний, анализа данных периодических отчётов по безопасности не было выявлено никаких специфических рисков у пациентов с почечной или печёночной недостаточностью.

У пациентов с нарушениями функции почек средняя максимальная концентрация в плазме крови была повышена на 20%,

значительно повышена *AUC*, конечный период полувыведения также был увеличен. Несмотря на то, что была отмечена высокая межиндивидуальная вариабельность, не было выявлено взаимосвязи между степенью нарушения функции почек и *AUC* или конечным периодом полувыведения.

У пациентов с нарушениями функции печени любой степени тяжести максимальная концентрация в плазме крови была до 50% выше, что могло привести к передозировке у некоторых пациентов. Небольшое повышение концентрации наблюдалось только у пациентов с лёгкой и средней степенью нарушения печёночной функции. Среднее значение *AUC* и конечный период полувыведения также были значительно увеличены до 200% и выше. Предполагается наличие взаимосвязи между степенью печёночной недостаточности (*Child Pugh A или B*), с одной стороны, и средним значением *AUC* и конечным периодом полувыведения, с другой стороны. Отмечена также высокая межиндивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров у пациентов с печёночной недостаточностью. Не наблюдалось явной корреляции между степенью печёночной недостаточности и увеличенным средним значением *AUC*, а также конечным периодом полувыведения.

Учитывая полученные данные, *PhVWP* сделала заключение, что снижение общей дозы, применение более низкой максимальной суточной дозы или увеличение интервала между дозами у пациентов с почечной или печёночной недостаточностью не обосновано. В частности, полагают, что нет научного обоснования предлагать определённые рекомендации пациентам с уровнем гломерулярной фильтрации менее 30 мл/мин или пациентам с циррозом или тяжёлой печёночной недостаточностью.

В действующей инструкции по медицинскому применению отражена информация о том, что период полувыведения у пациентов с почечной или печёночной недостаточностью может удлиняться, а также информация о необходимости тщательного контроля за обезболиванием у пациентов, исходя из его потребности при увеличении интервала между приёмами трамадола. Однако полученные данные не позволили дать более точные рекомендации в отношении удлинения интервала между приёмами лекарственного средства.

*PhVWP* считает, что снижение максимальной суточной дозы или установление большего интервала дозирования на постоянной основе могут привести к недостаточной концентрации лекарственного средства для достижения оптимального терапевтического ответа у некоторых пациентов с почечной или печёночной недостаточностью.

Общие рекомендации по режиму дозирования трамадол-содержащих лекарственных средств относятся как к форме выпуска с немедленным (быстрым), так и пролонгированным (пролонгированным) высвобождением. В случае применения лекарственной формы с пролонгированным высвобождением удлинение интервала между приёмом лекарственного средства означает, что трамадол следует назначать только один раз в день, а не два раза в день. *PhVWP* отметила, что в действующей инструкции по медицинскому применению оригинального лекарственного средства содержится утверждение, что не рекомендуется принимать таблетки трамадола пролонгированного высвобождения у пациентов с почечной или печёночной недостаточностью.

#### Риск судорог

Были получены сообщения о развитии судорог при одновременном применении трамадола и бупропиона (*bupropion*), мirtазапина (*mirtazapine*), тетрагидроканнабинола (*tetrahydrocannabinol*), венлафаксина (*venlafaxine*). *PhVWP* отметила, что в действующих инструкциях по медицинскому применению не указаны вышеперечисленные лекарственные средства. Рабочая группа по фармаконадзору пришла к заключению о необходимости включения *bupropion*, *mirtazapine*, *tetrahydrocannabinol*, *venlafaxine*, а также ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, включая венлафаксин, дулоксетин, в раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» инструкции по медицинскому применению трамадол-содержащих лекарственных средств.

#### Риск развития серотонинового синдрома

Согласно данным медицинской литературы, только пациенты, одновременно принимающие серотонинергические средства, имели повышенный риск развития серотонинового синдрома.

Следующие лекарственные средства

(группы лекарственных средств) были определены как имеющие серотонинергический потенциал: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина, трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО и мirtазапин.

В утверждённых инструкциях имеется указание на то, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы МАО, как серотонинергические лекарственные средства, повышают риск развития серотонинового синдрома при совместном приёме с трамадалом. Принято решение о включении ингибиторов обратного захвата серотонина-норадреналина, трициклических антидепрессантов и мirtазапина в раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» инструкции по медицинскому применению.

*PhVWP* одобрила предложение производителя оригинального лекарственного средства заменить симптомы серотонинового синдрома в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» инструкции по медицинскому применению на упрощённые Хантеровские критерии серотониновой токсичности.

#### Риск развития суицидального поведения и мышления

В настоящее время недостаточно данных, подтверждающих взаимосвязь между применением трамадола и суицидальным поведением.

*PhVWP* считает, что существует высокий риск суицидального поведения у пациентов с хронической болью. В значительной части полученных сообщений о суицидальном поведении и мышлении пациенты также принимали антидепрессанты и/или имели в анамнезе психические заболевания, что повышает риск суицидального поведения.

Низкое сродство трамадола к связыванию или ингибированию переносчиков серотонина не подтверждает концепцию, что трамадол вызывает аналогичный эффект, наблюдаемый при применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

Проект инструкции по медицинскому применению трамадол-содержащих лекарственных средств:

#### **Раздел «Способ применения и дозировка»**

Дозу лекарственного средства следует



корректировать в зависимости от интенсивности болевого синдрома и чувствительности пациента. Для обезболивания следует выбирать минимальную эффективную терапевтическую дозу.

#### Пожилые пациенты

Обычно нет необходимости корректировать дозу у пациентов до 75 лет без клинических проявлений печеночной/почечной недостаточности. У пациентов старше 75 лет элиминация трамадола может удлиняться. Поэтому, в случае необходимости, интервал между приемами лекарственного средства следует удлинить в соответствии с потребностью в обезболивании пациента.

#### Пациенты с нарушением функции почек/печени

У пациентов с почечной/печеночной недостаточностью выведение лекарственного средства замедлено. Поэтому удлинение интервала между приемами лекарственного средства необходимо тщательно контролировать в соответствии с потребностью в обезболивании пациента.

#### **Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»**

Трамадол может стимулировать развитие судорог и повышать способность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, ингибиторов обратного захвата серотонина-норадреналина, трициклических антидепрессантов, антипсихотических и других лекарственных средств, снижающих порог судорожной активности, таких как бупропион, мirtазапин, тетрагидроканнабинол, вызывать судороги.

Одновременное применение трамадола и серотонинергических лекарственных средств, таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина, трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО и мirtазапин, может способствовать развитию серотонинового синдрома.

Существует вероятность развития серотонинового синдрома, когда наблюдается один из нижеперечисленных симптомов:

- спонтанный мышечный клонус;
- индуцируемый или глазной клонус с возбуждением или потоотделением;
- тремор и гиперрефлексия;
- гипертония, температуры тела  $>38^{\circ}\text{C}$ , индуцируемый или глазной клонус.

Отмена серотонинергических лекарственных средств обычно приводит к быстрому выздоровлению. Лечение зависит от типа и тяжести симптомов.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. PhVWP Monthly report on safety concerns, guidelines and general matters. July 2012 EMA/CHMP/PhVWP/438980/2012. Summary Assessment Report of the PhVWP. July 2012. Tramadol – Risk of the adverse reaction of the central-nervous system and dosing in the elderly and those with renal and liver impairment.

2. Tramadol and convulsion, serotonin syndrome, suicide, dosing in the elderly and dosing in patients with renal or hepatic impairment // Final SmPC and PL wording agreed by PhVWP in July 2012. - Summary of product characteristics.

#### **ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА Риск развития поведенческих расстройств**

Европейская рабочая группа по фармаконадзору (*PhVWP*) провела анализ спонтанных сообщений и результатов клинических испытаний леводопы и/или агонистов дофамина, связанных с риском развития поведенческих проявлений расстройства контроля над импульсами.

Леводопа и агонисты дофамина представляют собой лекарственные средства для коррекции характерного для болезни Паркинсона дефицита дофамина в nigrostriarной системе. Леводопа является метаболическим предшественником дофамина. В отличие от дофамина, леводопа хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер в центральной нервной системе, где превращается в дофамин при воздействии фермента декарбоксилазы. Леводопа облегчает симптомы болезни Паркинсона за счет повышения содержания дофамина в головном мозге. Агонисты дофамина непосредственно стимулируют дофаминовые рецепторы.

Болезнь Паркинсона (БП) - хроническое неуклонно прогрессирующее дегенеративное заболевание головного мозга, при котором избирательно поражаются дофаминергические нейроны компактной части черной субстанции, что приводит

к значительному снижению уровней дофамина в полосатом теле, в которое эти нейроны проецируются. Дефицит дофамина создает дисбаланс между процессами возбуждения и торможения в базальных ганглиях, что проявляется в гипокинетическом двигательном поведении.

В анализ, выполненный *PhVWP*, были включены:

- лекарственные средства, содержащие леводопу;
- агонисты дофамина: апоморфин (*apomorphine*), бромокриптин (*bromocriptine*), каберголин (*cabergoline*), лизурид (*lisuride*), перголид (*pergolide*), пирибедил (*piribedil*), прамипексол (*pramipexole*), кваноголид (*quinagolide*), ропинирол (*ropinirole*), ротиготин (*rotigotine*);
- ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ): бенсеразид (*benserazide*), карбидопа (*carbidopa*), энтакapon (*entacapone*), толкапон (*tolcapone*).

В ходе анализа данных спонтанных сообщений и результатов клинических испытаний было отмечено, что целый ряд поведенческих проявлений расстройства контроля над импульсами может возникать у пациентов, принимающих леводопу и/или агонисты дофамина в обычной дозе, независимо от показаний, т.е. не только при болезни Паркинсона.

В полученных сообщениях были описаны следующие проявления: патологическая зависимость от азартных игр, повышенная сексуальная активность, повышенное либидо, которые включены в большинство инструкций по медицинскому применению лекарственных средств, содержащих леводопу и/или агонисты дофамина. Такие проявления, как непреодолимое влечение к покупкам или тратам, компульсивное переедание (булимия), в настоящее время не отражены в инструкции. Принято решение включить данную информацию в инструкцию по медицинскому применению лекарственных средств, содержащих леводопу и/или агонисты дофамина.

Предлагается следующая редакция ряда разделов инструкции по медицинскому применению лекарственных средств, содержащих леводопу (моно либо в комбинации ингибиторами катехол-О-метилтрансферазы):

**Раздел «Предостережения и особые указания»**

Пациентов необходимо проинформировать о возможном развитии поведенческих проявлений расстройства контроля над импульсами, которые включают патологическую зависимость от азартных игр, повышенную сексуальную активность, повышенное либидо, непреодолимое влечение к покупкам или тратам, компульсивное переедание (булимия), при применении агонистов дофамина и/или других дофаминергических лекарственных средств, содержащих леводопу. Во время приёма лекарственного средства необходимо регулярно контролировать развитие подобных проявлений. Если поведенческие проявления расстройства контроля над импульсами развились, рекомендуется снижение дозы/постепенное снижение дозы с последующей отменой.

Рассстройства контроля над побуждениями (импульсами): патологическая зависимость от азартных игр, повышенная сексуальная активность, повышенное либидо, непреодолимое влечение к покупкам или тратам, компульсивное переедание (булимия), при применении агонистов дофамина и/или других дофаминергических лекарственных средств, содержащих леводопу. Во время приёма лекарственного средства необходимо регулярно контролировать развитие подобных проявлений. Если поведенческие проявления расстройства контроля над импульсами развились, рекомендуется пересмотреть лечение.

**Раздел «Побочные реакции»**

Рассстройства контроля над побуждениями (импульсами): патологическая зависимость от азартных игр, повышенная сексуальная активность, повышенное либидо, непреодолимое влечение к покупкам или тратам, компульсивное переедание (булимия) могут возникнуть у пациентов, принимающих агонисты дофамина и/или другие дофаминергические лекарственные средства, содержащие леводопу.

**Для агонистов дофамина: апоморфин (*apomorphine*), бромокриптин (*bromocriptine*), каберголин (*cabergoline*), лизурид (*lisuride*), перголид (*pergolide*), пирибедил (*piribedil*), прамипексол (*pramipexole*), кваноголид (*quinagolide*), ропинирол (*ropinirole*), ротиготин (*rotigotine*):**

**Раздел «Предостережения и особые указания»**

Пациентов необходимо проинформировать о возможном развитии поведенческих проявлений расстройства контроля над импульсами, которые включают патологическую зависимость от азартных игр, повышенную сексуальную активность, повышенное либидо, непреодолимое влечение к покупкам или тратам, компульсивное переедание (булимия) при применении агонистов дофамина. Во время приёма препарата необходимо регулярно контролировать развитие подобных проявлений. Если поведенческие проявления расстройства контроля над импульсами развились, рекомендуется снижение дозы/постепенное снижение дозы с последующей отменой.

**Раздел «Побочные реакции»**

Рассстройства контроля над импульсами: патологическая зависимость от азарт-

ных игр, повышенная сексуальная активность, повышенное либидо, непреодолимое влечение к покупкам или тратам, компульсивное переедание (булимия) могут возникнуть у пациентов, принимающих агонисты дофамина.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. PhVWP monthly report on safety concerns, guidelines and general matters. July 2012 – Issue number: 1207. Levodopa, dopamine agonist and COMT inhibitors products - risk of impulse control disorders. EMA/CHMP/PhVWP/438980/2012.

2. Levodopa, dopamine agonist and COMT inhibitors products and the risk of impulse control disorders (ICDs). Final SmPC

and PL wording agreed by PhVWP in July 2012. Doc.Ref.: CMDh/PhVWP/058/2012 July 2012.

*Информацию подготовила главный специалист РКФЛ УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Кучко А.М.*

### **Адрес для корреспонденции:**

*220037, Республика Беларусь,  
г. Минск, пер. Товарищеский, 2а,  
УП «Центр экспертиз и испытаний  
в здравоохранении»,  
тел. + 17 299 53 58,  
rcpl@rceth.by.  
Кучко А.М.*

*Поступила 26.03.2013 г.*